



TITLE:

Prostaglandin生成阻害剤LM-001の 尿路結石による痛ならびに膀胱・ 前立腺術後の膀胱切迫感に対する 臨床疼効果

AUTHOR(S):

中野, 悦次; 吉岡, 俊昭; 松田, 稔; 園田, 孝夫; 矢野, 久
雄; 伊原, 義博; 黒田, 秀也; ... 客野, 宮治; 山口, 誓司;
多田, 安温

CITATION:

中野, 悦次 ...[et al]. Prostaglandin生成阻害剤LM-001の尿路結石による痛ならびに膀胱・
前立腺術後の膀胱切迫感に対する臨床疼効果. 泌尿器科紀要 1990, 36(5): 635-642

ISSUE DATE:

1990-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116892>

RIGHT:

Prostaglandin 生成阻害剤 LM-001 の尿路結石による 疼痛ならびに膀胱・前立腺術後の膀胱切迫感に対する臨床効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室(主任：園田孝夫教授)

中野悦次, 吉岡俊昭, 松田 稔, 園田孝夫

大阪警察病院泌尿器科(部長：矢野久雄)

矢野久雄, 伊原義博, 黒田秀也, 岸本知己

大阪厚生年金病院泌尿器科(部長：櫻井 勲)

櫻井 勲, 内田 欽也, 児島 康行

大阪船員保険病院泌尿器科(部長：中村隆幸)

中 村 隆 幸

大阪中央病院泌尿器科(部長：清原久和)

清 原 久 和

大阪府立病院泌尿器科(部長：佐川史郎)

佐川 史郎, 関井謙一郎

大阪府立成人病センター泌尿器科(部長：古武敏彦)

古武敏彦, 宇佐美道之, 三木恒治, 黒田昌男

細木 茂, 前田 修, 友岡義夫, 吉村一宏

大阪労災病院泌尿器科(部長：水谷修太郎)

水谷修太郎, 岩尾 典夫, 三好 進

小松病院泌尿器科(院長：井上彦八郎)

井上彦八郎, 本城 充

近畿中央病院泌尿器科(部長：藤岡秀樹)

藤岡 秀樹, 本多 正人

国立大阪病院泌尿器科(医長：高羽 津)

高羽 津, 岡 聖次, 松宮 清美

原 恒男, 三宅 修

市立堺病院泌尿器科(部長：坂口 洋)

坂口 洋, 竹山 政美

住友病院泌尿器科(部長：板谷宏彬)

板谷 宏彬, 宇都宮正登, 伊東 博

春木病院(院長：新 武三)

新 武 三

兵庫県立西宮病院泌尿器科(部長：永野俊介)

永野 俊介, 市川 靖二, 野島 道生

箕面市立病院泌尿器科(部長：長船匡男)

長船 匡男, 客野 宮治, 山口 誓司

行岡病院泌尿器科(部長：多田安温)

多 田 安 温

CLINICAL EFFECT OF LM-001, PROSTAGLANDIN SYNTHETIC INHIBITOR, ON PAIN FROM URINARY TRACT STONE AND VESICAL URGENCY AFTER OPERATION ON BLADDER OR PROSTATE

Etsuji Nakano, Toshiaki Yoshioka,
Minoru Matsuda and Takao Sonoda

*From the Department of Urology,
Osaka University Hospital*

Hisao Yano, Yoshihiro Ihara,
Hideya Kuroda and Tomomi Kishimoto

*From the Department of Urology,
Osaka Police Hospital*

Tsutomu Sakurai, Kinya Uchida
and Yasuyuki Kojima

*From the Department of Urology,
Osaka Kouseinenkin Hospital*

Takayuki Nakamura

*From the Department of Urology,
Osaka Seamen's Insurance Hospital*

Hisakazu Kiyohara

*From the Department of Urology,
Osaka Central Hospital*

Shiro Sagawa and Kenichiro Sekii

*From the Department of Urology,
Osaka Prefectural Hospital*

Toshihiko Kotake, Michiyuki Usami,
Tsuneharu Miki, Masao Kuroda,
Shigeru Saiki, Osamu Maeda,

Yoshio Tomooka and Kazuhiro Yoshimura

*From the Department of Urology,
the Center for Adult Diseases, Osaka*

Shutaro Mizutani, Norio Iwao
and Susumu Miyoshi

*From the Department of Urology,
Osaka Rousai Hospital*

Hikohachiro Inoue and Mitsuro Honjyo

*From the Department of Urology,
Komatsu Hospital*

Hideki Fujioka and Masato Honda

*From the Department of Urology,
Kinki Central Hospital*

Minato Takaha, Toshitsugu Oka,

Kiyomi Matsumiya, Tsuneo Hara

and Osamu Miyake

*From the Department of Urology,
Osaka National Hospital*

Hiroshi Sakaguchi and Masami Takeyama

*From the Department of Urology,
Sakai Municipal Hospital*

Hiroaki Itatani, Masato Utsunomiya

and Hiroshi Itoh

*From the Department of Urology,
Sumitomo Hospital*

Takezo Shin

*From the Department of Urology,
Haruki Hospital*

Shunsuke Nagano, Yasuji Ichikawa

and Michio Nojima

*From the Department of Urology,
Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital*

Masao Osafune, Miyaji Kyakuno

and Seiji Yagamuchi

*From the Department of Urology,
Minoo City Hospital*

Yasuharu Tada

*From the Department of Urology,
Yukioka Hospital*

Clinical effect of LM-001, a prostaglandin synthetic inhibitor developed from a drug delivery system, was evaluated in 54 patients with pain from urinary tract stones (stone pain) and 32 with vesical urgency after an operation on bladder or prostate. LM-001, felbinac ethyl incorporated in lipid microsphere, was intravenously administered at the onset of stone pain or vesical urgency. Of 54 with stones and 32 with urgency, 53 and 29 were eligible for response, respectively. The symptoms improved or disappeared in some cases just after the administration and in the majority of patients within 15 minutes, in 49 of 53 patients with stone pain. Further, the effectiveness lasted over 24 hours in 26 of the 49 responding to this agent. On one hand, improvement or disappearance of vesical urgency was recognized in 25 of 29 patients, and the effectiveness was observed shortly after injection in 16 and lasted over 24 hours in 13 cases. Toxicities of this drug were investigated in 54 patients with stone pain and 32 with urinary urgency. Side effects consisted of pain at the injection site in 4, a slight fall of blood pressure in 1, slight visual disturbance in 1, body heat sensation in 1, leukocytosis in 3 and elevation of alkaline phosphatase in 1. These symptoms were transient and disappeared without use of any agent.

LM-001 is concluded to be a useful drug for controlling stone pain and vesical urgency since an immediate effect, long durability and high response rates were obtained without severe side effects.

(Acta Urol. Jpn. 36: 635-642, 1990)

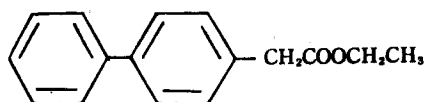
Key words: LM-001, Analgesic effect, Urinary stone pain, Vesical urgency

緒 言

尿路結石による疼痛（以下尿路結石痛と略す）は、結石による尿路閉塞のため腎盂内圧が上昇し、腎被膜の過伸展によって生じると考えられている¹⁾。最近、この発生機序に prostaglandin E₂（以下 PG と省略する）の関与が示唆されている。PG は尿路閉塞時に腎より遊離され、尿路平滑筋の収縮により尿路内圧の上昇をもたらすと考えられている。同様に膀胱切迫感も、膀胱利尿筋の異常収縮によって生じていると考え

られることから、膀胱切迫感においてもやはり PG の関与が示唆される。以上のことより、結石痛ならびに膀胱切迫感は PG 生成阻害剤投与により軽減すると推察し得る。

LM-001 は drug delivery system の概念に基づき開発された製剤で、Fig. 1 の構造式で示すように非ステロイド系鎮痛消炎剤フェンブフェンの活性本体フェルビナクをエチルエステル化し、脂肪乳剤に封入させた静注用製剤であり、PG 合成抑制による鎮痛作用があると報告されている。既に癌性疼痛、術後疼痛



ethyl 4-biphenylacetate

Fig. 1. フェルビナクエチル

などに対してその効果が報告されており, 癌性疼痛においては pentazocine と同等の鎮痛効果を有していることが明らかにされている²⁾.

今回われわれは, 上述の LM-001 の薬理学的特性から, 尿路結石痛ならびに膀胱切迫感に対し有用であろうと考え, その鎮痛効果について検討を加えたので報告する.

対象患者ならびに方法

原則として20歳以上で, 高度の腎機能障害, 肝機能障害, 心肺機能障害, 胃・十二指腸潰瘍の合併症を有しない症例で尿路結石による疼痛あるいは膀胱・前立腺手術後の膀胱切迫感を訴える症例を対象とした. 薬物アレルギーのある症例, 鎮痛, 鎮静剤依存歴を有す症例, あるいは麻薬性鎮痛剤依存症例, また妊娠あるいはその可能性のある症例および授乳中の症例は本試験から除外した. この臨床試験は1988年9月より1989年7月までの11カ月間に行い, 年齢18歳から61歳までの男性41例, 女性13例の尿路結石痛症例合計54例, また年齢18歳から93歳までの男性29例, 女性3例の膀胱切迫感症例合計32例に本剤を投与した.

フェルビナクとして 60 mg を 3 ml の脂肪乳剤に封入させた静脈注射用製剤である LM-001 を疼痛時にできるだけゆっくりと1回静注した. なお本剤投与後30分間は疼痛程度にかかわらずほかの鎮痛剤・鎮静剤などの使用は行わないこととし, 30分以上経過後は

かの鎮痛剤・鎮静剤を使用した場合は, 追加薬剤投与時点までを本剤の評価時間として扱った.

尿路結石痛または膀胱切迫感の程度に「重度」, 「中等度」, 「軽度」, 「症状なし」の4段階に分類し, 本剤投与直前, 投与15分後, 30分後, 1時間後, 2時間ならびに24時間後に観察し, 2時間後から24時間後の間は可能であれば2回観察することとした. なお, 「重度」とは我慢できないほどの痛みがある, 「中等度」は自覚症状はあるが我慢できる, 「軽度」は少し自覚症状があるが気にならない, 「なし」はまったく自覚症状がないとした. 本剤投与前の自覚症状に比し, 1段階以上改善した時点で有効と判定し, それまでに要した時間を効果発現時間とした. また効果持続時間は他の鎮痛剤または鎮静剤を追加投与するまでの時間とした. そして疼痛緩和程度, 効果発現時間ならびに効果持続時間から本剤による全般改善度を総合的に判定し, 「著明改善」, 「中等度改善」, 「軽度改善」, 「不変」, 「悪化」の5段階に分類した.

尿路結石症例における本剤投与時の結石存在部位ならびに疼痛程度を Table 1 に示した. 結石の部位は下部尿管が32例 (59.3%) と最も多く, 部位不明の症例も9例 (16.7%) 存在した. 疼痛程度は重度が47例

Table 2. 膀胱切迫感をもたらしした手術名, 切迫感発現時間ならびにその程度

手術名	症例数
経尿道的前立腺切除術	16
恥骨後式前立腺切除術	6
経尿道的膀胱腫瘍切除術	3
尿管膀胱新吻合術	2
経尿道的尿管切石術	1
経尿道的膀胱頸切除術	1
腎尿管全摘除術	1
膀胱憩室切除・頸部楔状切除術	1
抗癌剤静注・放射線照射後	1

Table 1. LM-001 投与時における結石存在部位ならびに疼痛程度

結石存在部位	症例数
腎盂尿管移行部	1
上部尿管	3
中部尿管	6
下部尿管	32
腎・尿管	3
不明	9

疼痛程度	症例数
重度	47
中等度	7
軽度	0

切迫感発現時間	
1時間以内	11
1 - 2時間	7
2 - 3時間	2
3 - 4時間	2
4 - 5時間	2
5 - 6時間	2
6 - 12時間	2
12 - 24時間	1
24時間以上	3

切迫感の程度	
重度	23
中等度	9
軽度	0

(87.0%), 中等度が7例(13.0%)であった。

Table 2 は膀胱切迫感の原因となった手術名、切迫感発現時間ならびに切迫感の程度を示したものである。手術は経尿道的前立腺切除術が16例と半数を占めており、ついで恥骨後式前立腺摘除術が6例であった。膀胱切迫感の発生時間は手術後1時間以内がもっとも多く、つぎに1～2時間以内でありこの両者で18例と半数以上を占めていた。本剤投与前に他の鎮痛剤がすでに使用されているのは9例であり、このうち2例は本剤投与前1時間以内に使用されていた。本剤投与時の症状程度は重度が23例、中等度が9例であった。

本剤の安全性の確認のために、血圧、脈拍、呼吸数を症状観察時に測定し、臨床検査は本剤投与前および投与後1週間目に可能な限り行うこととした。これらの項目から本剤の安全性を「安全」、「ほぼ安全」、「安全性に問題がある」、「安全でない」の4段階で判定した。

さらに効果と安全性を勘案して本剤の有用性を「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「どちらともいえない」、「好ましくない」の5段階に分類し判定した。

結 果

尿路結石痛症例54例のうち2例、膀胱切迫感32例のうち1例は20歳未満であったが、患者と患者に代り得る者の同意が得られたことで適格例とした。尿路結石症例のうち本剤投与前に他の鎮痛剤または鎮痙剤が使用されていたのは18例であったが、すべての本剤投与2時間以上前に投与されていたため本剤の鎮痛効果には影響ないと判断し適格例とした。尿路結石症例のなかで心因性反応のきわめて強い1例を本剤の有効性の判定から除外し、有効性の評価を53例で、安全性の評価を54例で行った。膀胱切迫感症例32例のうち2例は本剤投与30分前および50分前に他の鎮痛剤がすでに投与されていたため有効性の判定から除外した。さらに、抗癌剤膀胱内注入と放射線照射後の膀胱切迫感に対して投与された1例は前立腺・膀胱の手術以外であるという理由で有効性の判定から除外したため、本剤の膀胱切迫感に対する有効性の評価は29例で、安全性の評価は32例で行った。

I 臨床効果

Table 3 に尿路結石に対する有効症例数、効果発現時間ならびに効果持続時間を示した。尿路結石痛症例のうち有効性評価症例53例中本剤投与により症状が1段階以上改善したのは49例(92.5%)にみられた。この有効49例全例とも1時間以内に効果がみられ、も

Table 3. 尿路結石痛に対する LM-001 の有効例数、効果発現時間ならびに効果持続時間

有効例		49
効果発現時間		
15分以内		41
15-30分		6
30-60分		2
効果持続時間		
1時間以内		4
1-2時間		7
2-6時間		7
6-12時間		5
12-24時間		0
24時間以上		26
無効例		4

Table 4. LM-001 の尿路結石痛に対する全般改善度

改善度	症例数(%)
著明改善	24/53 (45.3%)
中等度改善	19/53 (35.8%)
軽度改善	5/53 (9.4%)
不変	5/53 (9.4%)
悪化	0/53 (-)

っとも早い症例では本剤投与1分後に効果が認められた。49例中41例(83.7%)に本剤投与後15分以内に効果が発現している。有効例49例中本剤の効果が24時間またはそれ以上持続したのが26例(53.1%), 6～12時間持続は5例(10.2%), 2～6時間は7例(14.3%), 1～2時間は7例(14.3%)であった。疼痛緩和程度、効果発現時間ならびに効果持続時間から総合的に判断した全般改善度では53例中、著明改善24例(45.3%), 中等度改善19例(35.8%), 軽度改善5例(9.4%), 不変5例(9.4%)と、著明改善と中等度改善を合わせた改善率は81.1%におよんだ(Table 4)。不変5例のうち1例は本剤投与後疼痛は緩和したものの効果持続時間が短いため全般改善度では不変と評価したものである。他の鎮痛剤の LM-001 におよぼす影響について他の鎮痛剤を使用した症例と使用していない症例に分け検討を加えてみた。有効性評価症例53例中他の鎮痛剤を使用していたのは18例であった。この18例を他鎮痛剤使用時間ごとに2時間以内、2～24時間前、24時間以上前に分類してそれぞれの有効率を求めると、85.7%, 75.0%, 66.7%であり、鎮痛剤非使用例35例の有効率82.9%と比較しても有意の

Table 5. 他鎮痛剤の尿路結石痛に対する LM-001 の鎮痛効果におよぼす影響

	他 鎮 痛 剤 使 用 例			他鎮痛剤非使用例
	1-2時間	2-24時間	24時間以上	
有効率	6/7 (85.7%)	6/8 (75.0%)	2/3 (66.7%)	29/35 (82.9%)

いずれもFisherの直接確率法およびU-検定で有意差なし

差は認めなかった (Table 5).

Table 6 に膀胱切迫感に対する LM-001 の効果ならびに効果発現時間を示した。膀胱切迫感では有効性評価症例 29 例のうち 25 例 (86.2%) までが症状の 1 段階以上の改善がみられた。有効例 25 例とも 2 時間以内に効果が出現し、2 例は投与 5 分後に効果がみられ、16 例までが投与後 15 分以内に効果が認められた。効果持続時間については Table 6 に示すように、有効例 25 例中、効果が 24 時間以上にわたり持続したものが 13 例 (52.0%)、6~12 時間持続したのは 5 例 (20.0%)、2~6 時間は 6 例 (24.0%)、1~2 時間は 1 例 (4.0%) であり、1 時間以内で効果が消失した症例はなかった。全般改善度では 29 例中、著明改善は 8 例 (27.6%)、中等度改善は 12 例 (41.4%)、軽度改善は 5 例 (17.2%)、不変は 4 例 (13.8%) であり、著明改善と中等度改善を合わせた改善率は 69.0% であった (Table 7)。なお、抗痙攣剤膀胱内注入による膀胱切迫感 1 例も本剤投与により症状は改善していた。

II 安全性

安全性の評価は尿路結石症例 54 例と膀胱切迫感症例 32 例の 86 例で行った。副作用の頻度を Table 8 に示した。脈拍、呼吸数の変化は全例認めなかったが 86 例中 1 例に本剤投与 15 分後に血圧の軽度低下がみられたが、何ら処置をくわえることなく回復した。また本剤に起因すると思われる血管痛が 4 例に、口渇感・視力軽度低下が 1 例に、熱感が 1 例にみられたが、いずれも本剤投与直後に一過性にみられた極く軽微な徴候であり何ら処置を加えることなく消失していた。末梢血、血液生化学上の変化として、3 例に白血球増加と 1 例に ALP の上昇がみられた。これらの変化は感染症の合併などのためと考えられた。副作用からみて「本剤は安全である」と評価されたのが 86 例中 80 例であり、「ほぼ安全である」というのは 6 例であり、「安全性に問題がある」または「安全でない」と評価された症例はなかった (Table 9)。

III 本剤の有用性

Table 6. 膀胱切迫感に対する LM-001 の有効例数、効果発現時間ならびに効果持続時間

有効例	25
効果発現時間	
15分以内	16
15-30分	7
30-60分	1
60-120分	1
効果持続時間	
1時間以内	0
1-2時間	1
2-6時間	6
6-12時間	5
12-24時間	0
24時間以上	13
無効例	4

Table 7. LM-001 の膀胱切迫感に対する全般改善度

改善度	症例数 (%)
著明改善	8/29 (27.6%)
中等度改善	12/29 (41.4%)
軽度改善	5/29 (17.2%)
不変	4/29 (13.8%)
悪化	0/29 (-)

本剤の効果と安全性からその有用性を総合的に判定すると、Table 10 に示すように尿路結石痛 53 症例においては「きわめて有用」が 20 例 (37.7%)、「有用」が 20 例 (37.7%)、「やや有用」が 7 例 (13.2%)、「どちらともいえない」6 例 (11.3%)、「好ましくない」と判断された症例はなかった。また膀胱切迫感 29 症例においては「きわめて有用」が 7 例 (24.1%)、「有用」が 10 例 (34.5%)、「やや有用」が 6 例 (20.7%)、「どちらともいえない」は 6 例 (20.7%) であり、尿路結石症例同様「好ましくない」と判断された症例はなかった。

Table 8. LM-001 により惹起されたとされる副作用

症 状	症 例 数
血管痛	4 (4.7%)
血圧軽度低下	1 (1.2%)
口渴・視力軽度低下	1 (1.2%)
熱感	1 (1.2%)
白血球増多	3 (3.5%)
ALP上昇	1 (1.2%)

Table 9. LM-001 の安全性

安 全 性	症 例 数
安全	80/86 (93.0%)
ほぼ安全	6/86 (7.0%)
安全性に問題あり	0/86 (—)
安全でない	0/86 (—)

Table 10. LM-001 の有用性

有 用 性	尿路結石痛	膀胱切迫感
きわめて有用	20/53 (37.7%)	7/29 (24.1%)
有用	20/53 (37.7%)	10/29 (34.5%)
やや有用	7/53 (13.2%)	6/29 (20.7%)
どちらともいえない	6/53 (11.3%)	6/29 (20.7%)
好ましくない	0/53 (—)	0/29 (—)

考 察

管腔臓器に閉塞機転が生じると、管腔内圧の上昇さらに管腔平滑筋の収縮がみられるが、その際 PG が強く関与していると考えられている。PG は細動脈の拡張や毛細血管透過性を亢進させ、さらに痛みの神経終末を痛みの刺激に対し鋭敏にさせる働きがあるとされている³²。

胆道では、胆石により胆道内通過障害が生じると、胆道内圧が上昇するとともに PG が放出され毛細血管透過性の亢進により胆管内腔に浮腫状変化がみられ、さらに内腔圧を高めるといった悪循環のため激しい疼痛が発生すると言われている。したがって PG の生合成を抑制することによりこの疼痛が消失すると考えられている⁴¹。

尿路系においても尿路通過障害が生じると胆道系と同様の機序で腎盂内圧が上昇し、腎被膜の過伸展のため疼痛が出現すると考えられている¹¹。そして、尿路内圧上昇に PG が関与していることは実験的にも証明されている。Nishikawa らはウサギの片側尿路閉塞を実験的に作り、腎から腎静脈への PG を測定し閉塞側腎からの PG 値は対側腎のそれに比し有意に高値であったことを報告している⁵¹。また、Allen らは片側の尿路を不完全に閉塞したイスに PG 生合成抑制剤である indomethacin を投与したところ、尿管内圧の上昇がみられなかったと述べている⁵²。以上のことから、尿路結石による痙痛は PG の関与が考えられ、臨床的にも PG 生合成抑制剤である indo-

methacin や diclofenac が尿路結石痛に対する優れた鎮痛効果を有していることも報告されている⁷⁻¹¹⁾。

LM-001 は drug delivery system の概念に基づいて開発された製剤で、活性成分フェルビナクをエチルエステル体としたもので製剤学的特徴から効果発現時間が比較的早いと考えられている。また静注用脂肪乳剤に封入させているため静脈内投与後局所への良好な移行性も示唆されている^{12,13)}。さらには、PG 生合成抑制作用が aspirin DL-lysine の 22 倍にもなることが動物実験により示されている¹³⁾。このように PG 生合成阻害作用の強い LM-001 は尿路結石痛に対して有用であろうと考えられる。

そこでわれわれは LM-001 を尿路結石痛症例に適用してみた。また、尿路結石痛と同様の機序で出現していると思われる膀胱・前立腺手術後の膀胱切迫感の症例にも使用した。尿路結石痛症例における全般改善率は 81.1% と高い効果が得られた。これは折笠らの報告¹⁴⁾と比べると改善率ではやや劣るものの十分な鎮痛効果が得られたものと思われる。ところで、indomethacin の尿路痙痛に対する効果として、Holmlund らは 78% の改善率を⁷⁾、Marsala は 71.6% の改善率を報告している⁸⁾。これらの indomethacin の効果と比較しても今回のわれわれの成績は満足する鎮痛効果が得られたと思われる。膀胱切迫感症例においても 69.0% の症例で有効であり、他の薬剤と比較してもその有効率は決して劣るものではない。抗癌剤膀胱内注入・放射線照射後の症例は手術後でないという理由で有効性の判定からは除外したが、本症例にも本薬剤は有

効であった。膀胱切迫感については術後だけではなく、抗癌剤膀胱内注入や放射線照射後にみられたものに対しても有用である可能性が示唆された。効果発現時間についても尿路結石痛は、本剤投与後15分以内に83.7%また30分以内では実に95.9%の症例に鎮痛が得られた。膀胱切迫感においても同様に15分以内に64.0%, 30分以内では92.0%の症例に効果がみられた。この結果は折笠らの報告とほぼ一致しており¹⁴⁾, 本剤はきわめて速効性であると言える。これはヒトに本剤を投与した時の活性成分であるフェルビナクの最高血漿中濃度到達時間は5~30分であることでも裏付けられるとともに¹⁵⁾, 製剤学的に局所への集中性を高めたことによるものと推定できた。また鎮痛剤の効果は当然のことながらある程度の持続時間が要求される。この点半数以上の症例が本剤投与により24時間以上効果が持続していた。田口らは癌性疼痛患者を対象に本剤の臨床検討を行った結果、効果持続時間の平均は11.35時間であり比較対照薬の pentazocine 投与群より有意に長かったと報告している²⁾。この様に、効果持続時間からもみても、十分に目的を達している薬剤と言える。

本剤の副作用として重篤なものはみられなかったが、4例に血管痛を認めたもののきわめて軽度であった。この他、熱感と静注中の視力軽度低下が各1例あったが、何ら処置することなく消失した。また1例に血圧の低下がみられたがすぐに回復した。これは疼痛緩和にとまなう一時的な血圧低下とも考えられ、本剤と無関係である可能性もある。

現在尿路結石痛に対し疼痛の緩和を目的として鎮座剤や鎮痛剤、PG 生合成抑制剤の坐薬または麻薬拮抗性鎮痛剤が常用されてほぼ満足できる治療効果を得ているが、それぞれの薬剤がもつ薬理作用と体内動態により、口渴、眼症状、心悸亢進など副作用の出現や、効果発現の速効性に欠けたり、作用時間や依存性の危険などさまざまな好ましくない問題も持ちあわせている。LM-001 は強い PG 生合成抑制作用を持つフェルビナクをエチルエステル化して静脈内投与を可能にし、かつ局所への集中性と集積性を目的とするため脂肪乳剤に封入させた特性が速効性と効果持続性を示し、痙攣発作に優れた効果を示したものと思われた。膀胱切迫感に対しても LM-001 は尿路結石痛とほぼ同様の満足すべき結果が得られた。これまで膀胱切迫感に対しては、カルシウム拮抗作用や抗ムスカリン作用または抗神経作用をもつ薬剤により膀胱括約筋の収縮を抑制し症状の緩和を得る薬理作用に依っていたが、本剤のように PG 合成抑制作用を持つ薬剤の有効性

を確かめることができたため、今後多角的な薬剤の選択をする可能性が生まれたものと思われた。

結 語

1. 脂肪乳剤にフェルビナクのエチルエステルを封入させた LM-001 静注剤を尿路結石による疼痛と膀胱・前立腺手術後の膀胱切迫感に対する有効性ならびに安全性について検討した。

2. 尿路結石による疼痛に対しては53例中49例に効果がみられた。有効例49例中41例までが本剤投与15分以内に効果が発現した。また26例において効果が24時間以上持続した。

3. 膀胱・前立腺手術後の膀胱切迫感に対しても29例中25例に効果がみられた。有効例25例中16例までが15分以内に効果発現した。また13例において効果が24時間以上継続した。

4. 副作用として血管痛、熱感、視力軽度低下、血圧の一時低下がみられたが、いずれもきわめて軽度で何ら処置することなく短期間に消失した。また、3例に白血球増多、1例にAl-pの上昇がみられたが、その程度は軽度であり、すぐに正常化した。

5. LM-001 は尿路結石による疼痛の緩和と膀胱・前立腺手術後の膀胱切迫感に対し、速効性で高い有効率を示し、かつ作用時間が長いこと、また副作用がきわめて少ないことから優れた薬剤と評価し得た。

文 献

- 1) 平石攻治: 尿路結石. 薬局 40: 363-368, 1989
- 2) 田口鐵男, 太田 潤, 吉野肇一, 赤岡家雄, 小川 暢也: 癌性疼痛に対する LM-001 の二重盲検比較試験による臨床的有用性の検討—ベンタゾンとの比較—. Ther Res 4: 1033-1046, 1988
- 3) Ferreira SH: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nature 240: 200-203, 1972
- 4) Thornell E, Jansson R and Svanvik J: Indomethacin intravenously—a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. Surgery 90: 468-472, 1981
- 5) Nishikawa K, Morrison A and Needleman P: Exaggerated prostaglandin biosynthesis and its influence on renal resistance in the isolated hydronephrotic rabbit kidney. J Clin Invest 59: 1143-1150, 1977
- 6) Allen JT, Vaughan D and Gillenwater JY: The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. Invest Urol 15: 324-327, 1978

- 7) Holmlund D and Sjödin J: Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin. *J Urol* **120**: 676-677, 1978
- 8) Marasala F: Treatment of ureteral and biliary pain with an injectable salt of indomethacin. *Pharmatherapeutica* **2**: 357-362, 1980
- 9) Sjödin JG and Holmlud D: Indomethacin by intravenous infusion in ureteral colic. *Scand J Nephrol* **16**: 221-225, 1982
- 10) Lundstam S, Wählander LÅ and Kral J: Treatment of ureteral colic by prostaglandin synthetase inhibition with diclofenac sodium. *Curr Therap Res* **28**: 355-385, 1980
- 11) Lundstam S, Leissner KH, Wählander LÅ and Kral JG: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* **1**: 1096-1097, 1982
- 12) 水島 裕, 柳川 明, 星 恵子: LM-001 静注剤の臨床薬理学的検討. 基と臨 **22**: 5799-5809, 1988
- 13) 成田裕保, 益川喜和, 柴富志治, 武井啓司, 石川篤子: ラット carrageenin 足趾浮腫モデルにおける LM-001 の prostaglandin 生合成抑制作用. 炎症 **8**: 525-527, 1988
- 14) 折笠清一, 桑原正明, 星 宣次, 景山鎮一, 中野修道, 大沼徹太郎, 松田尚太郎, 今井克忠, 加藤正和, 久慈 了, 黒澤昌也, 菅原奎二, 木村正一, 近田龍一郎, 新井元凱, 千葉隆一, 栃木達夫, 林隆則, 佐藤 信, 川村貞文, 神部廣一, 猪狩大陸, 木崎 徳, 竹内陸男, 斎藤敏典, 真嶋 光, 加藤弘彰, 沼田 功, 原田一哉, 田中 豊: LM-001 の上部尿路結石痛に対する臨床評価—二重盲検法による pentazocine との群間比較—. 臨床医薬 **3**: 991-1010, 1987
- 15) 中島光好, 金丸光隆, 北村正孝, 佐々木富男: 静注用抗炎症鎮痛解熱剤 LM-001 の臨床薬理学的試験—60 mg, 120 mg, および 60 mg 連続投与での生体内動態の検討. 基と臨 **21**: 4919-4931, 1987
(Received on January 10, 1990)
(Accepted on January 19, 1990)
(迅速掲載)